

形態学の新しい時代

年 森 清 隆

千葉大学未来医療教育研究センター特任教授



2015年春、定年退職した。その後、特任教授として研究の機会を与えられている。電顕を用いて研究してきた40年を振り返り、様々のことを思う。研究の対象としてきた精子は代表的な動く細胞であり、卵子との受精現象も細胞周期に伴った動きがある。生殖細胞は、全ての細胞と個体の源である。精子形成も卵子形成

も細胞周期に伴い、複雑な形態変化を示す。動きのある細胞や生体細胞の構造や分子を記録することは、1975年頃は夢であった。高解像の動画記録は普及していなかった。対象物を瞬時に固定する必要があった。解像力の優れた顕微鏡システムを用いて、対象物をいかに正確に追跡するか、標識するか、が問題であった。

振り返ってみると、生物系では標識化技術やハードウェアの発展が先行した。NIHに留学した1984年頃から単クローン抗体の作成を開始したが、最近では抗体作成を外注できるようになり、商業的にも無数の抗体が出回っている。思い通りの標的分子を追跡できる蛍光標識や金等の重金属をつけたプローブを入手することもできる。複数マーカーを併用することも容易である。光顕は、2014年ノーベル化学賞の対象となった超高解像度の蛍光顕微鏡、超解像顕微鏡STED (Stimulated Emission Depletion Microscopy), PALM (Photoactivated Localization Microscopy), そしてSTORM (STochastic Optical Reconstruction Microscopy) や全反射顕微鏡 (TIRF; Total Internal Reflection Fluorescence) 等パワフルな超解像顕微鏡が出現し普及し初めている。超解像顕微鏡は、10 nm レベルに近い解析も可能になりつつあると聞く。生体分子は通常1 nm 以上であるため、これらの光顕は電顕のアンチテーゼであった生体分子のライブイメージングを可能とし、高いレベルで光顕と電顕の対比解析が可能になった。私達はGFP (green fluorescent protein) を目的遺伝子につないだトランスジェニック (Tg) マウスを作成し、STEDを用いて精子膜構造を *in situ* で軽く固定して60 nm 前後の解像度で免疫電顕と対比解析できた (2015 Microscopy)。今後、共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) や新しい光源を利用した高解像光顕の改良が進むであろう。CryoTEM, FIB-SEM Tomography や原子間力顕微鏡は既に、魅力的な超高解像を公表して

いる。

生物系では (最近では生物系だけでもないが)、DNA/遺伝子やタンパク質などの生体分子そのものが解析対象となり、細胞膜や細胞骨格などの細胞器官が *in situ* バイオイメージングとして可視化されている。さらに、Tg や遺伝子破壊 (KO) などの分子生物学的胚工学的手法を併用できる。最近では新しいゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いてKO動物を作成できる。私達もこの新技术を用いて、疾患発症の研究を進めている。最近、気になる点は、私の研究初期の頃と違い、遺伝子・タンパク質化学や免疫組織細胞化学等の基本技術など多くの領域でキット化が進み、誰でも形態的データを得て、公表できる時代になり、容易に公表される機会も増えていることである。正しい画像を得て、正しく意義づけることは容易ではない。生体を反映した画像を得て解釈することがいかに難しく、重要であるか、ここに記すまでもない。1950年代から、国内外の優れた先達の仕事 (顕微鏡、創刊50巻を含む) から容易に理解される。形態学を真にわかる研究者人口の減少が気になる。

ソフトウェアでは、遺伝子情報記録がデジタル化に合致したように、形態学的研究手法や対象物もデジタル化され新たな領域を開拓した (銀塩フィルムのもつ芸術的な美しさは忘れられないが)。特に1990年代以降開発が進み、現在では高速高解像で大容量の分析が可能になり、既に膨大なデータが蓄積されている。生物系では、GFPの発見を嚆矢として、一分子をコードする遺伝子や分子を標的にした生体レベルの解析へ突入して久しい。

ハードウェアでは、生物系応用に必要な分解能が十分になってから久しい。遺伝子やタンパク質だけでなく、脂質や糖鎖の複合体のための新しい解析法が必要になり、発展するだろう。今後、情報科学分野の研究者、生化学者や生物物理系学者等が集い、新たな融合研究が開拓されるだろう。形態学研究に境界はない。可視化する楽しみがあり、その対象が無限にある。装置が高価であることなど様々な制約はあるが、形態学者にとって幸せな時代が来ていると思う。

年森 清隆 (Kiyotaka Toshimori)

略歴

1975年 熊本大学医学部医学科卒業後、宮崎医科大学助手

1984年～1986年 米国NIH/NIEHSに出張留学

1993年 宮崎医科大学教授 (解剖学)

2003年 千葉大学大学院医学研究院教授 (組織学、生殖生物学)

2015年 定年退職、名誉教授、千葉大学未来医療教育研究センター特任教授

瀬藤賞 (2009年)、常務理事 (2009年～2012年)